

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07J 71/00

## [12] 发明专利申请公开说明书

C07J 75/00 A61K 35/78

A61K 31/70 A61K 9/00

[21] 申请号 99113116.9

[43]公开日 2000年2月2日

[11]公开号 CN 1243129A

[22]申请日 1999.7.20 [21]申请号 99113116.9

[71]申请人 沈阳药科大学

地址 110015 辽宁省沈阳市文化路 103 号药大科  
研处

[72]发明人 姚新生 胡柯 董爱军

[74]专利代理机构 沈阳杰克专利事务所

代理人 罗洪杰

权利要求书 5 页 说明书 18 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制  
备方法

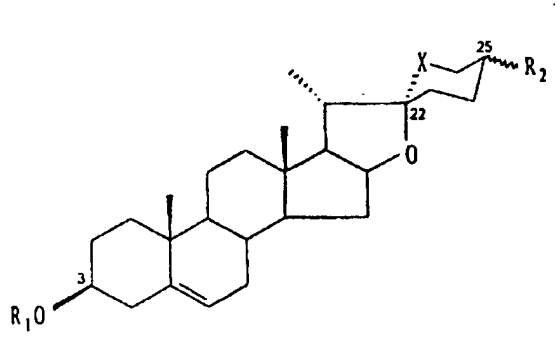
[57]摘要

本发明是一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物,它对  
癌症不但具有较好的疗效,而且还无毒副作用。它是由  
植物或中药材经乙醇提取再用正丁醇萃取,再利用 包括  
吸附树脂柱层析、真空液相柱层析、硅胶柱层析、  
Sephadex 柱层析、中低压柱层析以及制备型高压液相  
(HPLC)柱层析等分离手段,从天然植物或者中药中获  
得的化合物,或者通过合成以及半合成手段获得的。它  
可制成各种剂型,根据病人的状况,治疗各期的癌症患  
者。

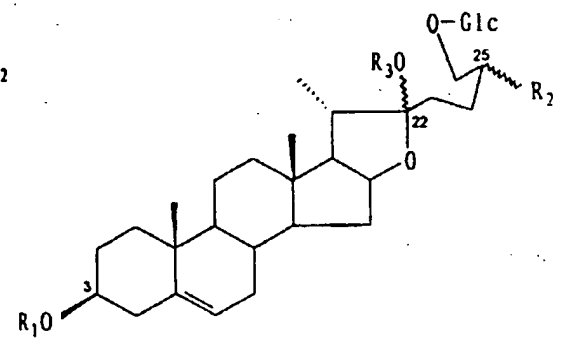
ISSN 1008-4274

# 权利要求书

1. 一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法，它是以植物和中药材为原料提取的化合物，其特征在于：将植物或中药材经乙醇提取，再用正丁醇萃取，再利用包括吸附树脂柱层析、真空液相柱层析、硅胶柱层析、Sephadex柱层析、中低压柱层析以及制备型高压液相 (HPLC) 柱层析等分离手段，从天然植物或者中药中获得的具有通式(I)、(I) 甾体皂甙类化合物，或者通过合成以及半合成手段获得具有通式(I)、(I) 的甾体皂甙类化合物，通式 (I)、(I) 化合物的结构如下：



通式 (I)



通式 (II)

通式 (I) 中:

$R_1$  = 由单糖、双糖、三糖、四糖、五糖、六糖所组成的各种形式的直链糖链或支链糖链, 其糖链组成糖的类型包括  $\beta$ -D-葡萄糖 ( $\beta$ -D-glucose)、 $\alpha$ -D-葡萄糖 ( $\alpha$ -D-glucose)、 $\alpha$ -L-鼠李糖 ( $\alpha$ -L-rhamnose)、 $\beta$ -D-半乳糖 ( $\beta$ -D-glucose)、 $\alpha$ -D-半乳糖 ( $\alpha$ -D-glucose)、 $\beta$ -D-甘露糖 ( $\beta$ -D-mannose)、 $\alpha$ -D-甘露糖 ( $\alpha$ -D-mannose)、 $\alpha$ -D-阿拉伯糖 ( $\alpha$ -D-arabinose)、 $\beta$ -D-阿拉伯糖 ( $\beta$ -D-arabinose)、 $\alpha$ -D-木糖 ( $\alpha$ -D-xylose)、 $\beta$ -D-木糖 ( $\beta$ -D-xylose)、 $\alpha$ -D-核糖 ( $\alpha$ -D-ribose)、 $\beta$ -D-核糖 ( $\beta$ -D-ribose)、 $\alpha$ -D-来苏糖 ( $\alpha$ -D-lyxose)、 $\beta$ -D-来苏糖 ( $\beta$ -D-lyxose)、 $\alpha$ -L-夫糖 ( $\alpha$ -L-fucose)。

通式 (II) 中:

$R_1$  = 由单糖、双糖、三糖、四糖、五糖、六糖所组成的各种形式的直链糖链或支链糖链, 其糖链组成糖的类型包括  $\beta$ -D-葡萄糖 ( $\beta$ -D-glucose)、 $\alpha$ -D-葡萄糖 ( $\alpha$ -D-glucose)、 $\alpha$ -L-鼠李糖 ( $\alpha$ -L-rhamnose)、 $\beta$ -D-半乳糖 ( $\beta$ -D-galactose)、 $\alpha$ -D-半乳糖 ( $\alpha$ -D-galactose)、 $\beta$ -D-甘露糖 ( $\beta$ -D-mannose)、 $\alpha$ -D-甘露糖 ( $\alpha$ -D-mannose)、 $\alpha$ -D-阿拉伯糖 ( $\alpha$ -D-arabinose)、 $\beta$ -D-阿拉伯糖 ( $\beta$ -D-arabinose)、 $\alpha$ -D-木糖 ( $\alpha$ -D-xylose)、 $\beta$ -D-木糖 ( $\beta$ -D-xylose)、 $\alpha$ -D-核糖 ( $\alpha$ -D-ribose)、 $\beta$ -D-核糖 ( $\beta$ -D-ribose)、 $\alpha$ -D-来苏糖 ( $\alpha$ -D-lyxose)、 $\beta$ -D-来苏糖 ( $\beta$ -D-lyxose)、 $\alpha$ -L-夫糖 ( $\alpha$ -L-fucose)。

2、根据权利要求1所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法, 其特征在于:



$C_{20}$  为R构型或者S构型

3、根据权利要求1所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制

$R_2 = CH_3, CH_2OH, =CH_2$

$R_3 = H, CH_3$

$C_{22}$  为R构型或者S构型

$C_{25}$  为R构型或者S构型

4、根据权利要求1所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法，其特征在于：

所用活性物质为通式(I)中，

$R_1 = -\beta-D-Glc^4-\alpha-L-Rha$

$R_2 = CH_3, X=N, C_{25}$  为R构型的化合物 -  $\beta_2$ -solamargine

所用活性物质为通式(I)中，

$R_1 = \beta-D-Glc^2 \begin{pmatrix} \alpha-L-Rha \\ 4 \end{pmatrix} \alpha-L-Rha$

$R_2 = CH_3, X=N, C_{25}$  为R构型的化合物 - solamargine

所用活性物质为通式(I)中，

$R_1 = -\beta-D-Glc^2-\alpha-L-Rha$

$R_2 = CH_3, X=O, C_{25}$  为R构型的化合物 - prosapogenin A of dioscin

所用活性物质为通式(I)中，

$R_1 = \beta-D-Glc^2 \begin{pmatrix} \alpha-L-Rha \\ 4 \end{pmatrix} \alpha-L-Rha$

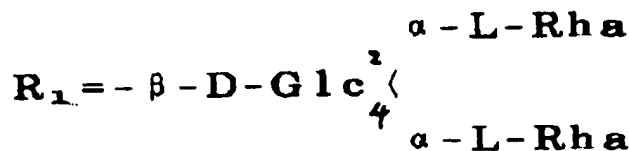
$R_2 = CH_3, X=O, C_{25}$  为R构型的化合物 - dioscin.

所用活性物质为通式(I)中，

$R_1 = \beta-D-Glc^2 \begin{pmatrix} \alpha-L-Rha \\ 3 \end{pmatrix} \beta-D-Glc$

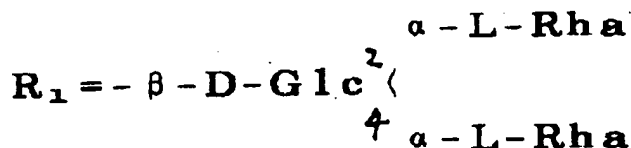
$R_2 = CH_3, X=O, C_{25}$  为R构型的化合物 - gracillin.

5、根据权利要求1所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法，其特征在于：



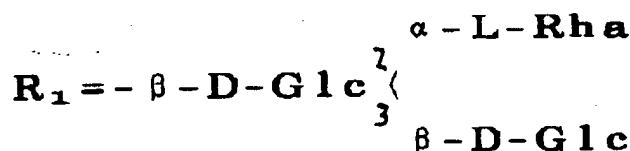
$R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$ ,  $C_{22}$ 为R构型,  $C_{25}$ 为S构型的化合物-protoneodioscin

所用活性物质为通式(I)中,



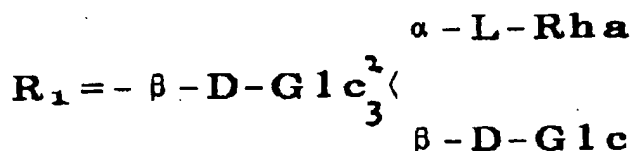
$R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$ ,  $C_{22}$ 和 $C_{25}$ 均为R构型的化合物-protoneodioscin

所用活性物质为通式(I)中,



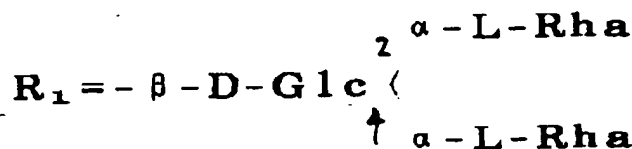
$R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$ ,  $C_{22}$ 为R构型,  $C_{25}$ 为S构型的化合物-protoneogracillin

所用活性物质为通式(I)中,



$R_2=CH_3$ ,  $R_3=H$ ,  $C_{22}$ 和 $C_{25}$ 均为R构型的化合物-protogracillin

所用活性物质为通式(I)中,



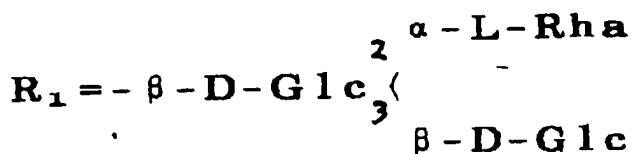
$R_2=CH_3$ ,  $R_3=CH_3$ ,  $C_{22}$ 为R构型或者S构型,  $C_{25}$ 为S构型的化合物-methylprotoneodioscin

所用活性物质为通式(II)中,



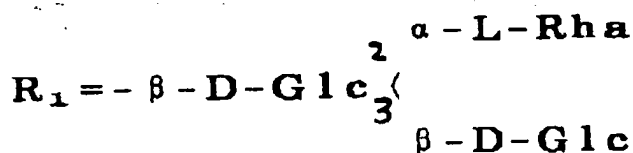
$R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $C_{22}$  为 R 构型或者 S 构型,  $C_{25}$  为 R 构型的化合物 - methylprotoneodioscin

所用活性物质为通式 (I) 中,



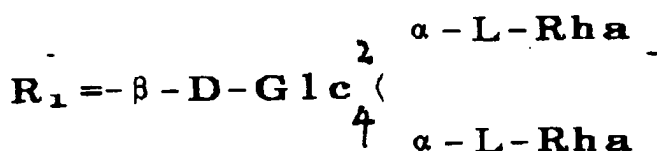
$R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $C_{22}$  为 R 构型或者 S 构型,  $C_{25}$  为 R 构型的化合物 - methylprotoneogracillin

所用活性物质为通式 (I) 中,



$R_2 = CH_3$ ,  $R_3 = CH_3$ ,  $C_{22}$  为 R 构型或者 S 构型,  $C_{25}$  为 R 构型的化合物 - methylprotogracillin

所用活性物质为通式 (I) 中,



$R_2 = CH_2OH$ ,  $R_3 = H$ ,  $C_{22}$  为 R 构型,  $C_{25}$  为 S 构型的化合物 - hypoglaucin F.

6、根据权利要求 1 所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法, 其特征在于: 所述剂型为片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、栓剂、肠溶剂、注射剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂、酏剂、膏剂、喷雾剂。

7、根据权利要求 1 所述的一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法, 其特征在于: 所述赋型剂为淀粉、乳糖、蔗糖、甘露糖、羟甲基纤维素。

## 一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物及其制备方法

本发明涉及医药技术领域，确切地说它是一种治疗癌症的甾体皂甙类化合物。

癌症是一种不易治愈的恶性肿瘤，虽然目前有很多治疗癌症的药物和方法，如化学疗法，放射疗法和中医药疗法，但是化学疗法和放射疗法的副作用较大，长期使用后造成病人抵抗力下降，会发生厌食和脱发现象，病人难以忍受化疗和放疗过程中产生的副作用，病人的生存质量并没有得到较大的提高，中医疗法虽然副作用较低，但疗效不够显著，对中晚期癌症患者的疗效不够明显。因而开发疗效显著适合各期癌症病人的中药是治疗癌症的一个发展方向。真菌的孢子或者菌丝的形态变形可以作为筛选活性化合物的指标，这些形态上的异常包括卷曲、膨胀、高度分支、念珠形成以及生长受到抑制 (Richmond, D.V. Adv. Appl. Microbiol. 1975, 19, 289, Brain, P.W. Ann. Bot. 1949, 13, 59, Betina, V. and Micekova, D. z. Allg. Mikrobiol. 1973, 13, 287; Isono, K, Kobinata, K and Suzuki, S. Agric. Biol. Chem 1968, 32, 792)。小林久芳等人以植物病原真菌稻瘟霉 *pyricularia oryzae* 菌丝形态变形为筛选指标，建立了一种用于筛选真菌二次代谢产物中抗真菌、抗癌化合物的定量活性筛选模型 (Kobayashi, H, Namikoshi, M, Yoshimoto, T. and Yokochi T. J. Antibiotics 1996, 49, 873)，并且获得细胞毒活性很强的 rhizoxin (Tsuruo, T., Oh-hara, T., Iida, H, Tsukagoshi, S., Sato, Z., Matsuda, I., Iwasaki, S., Okuda, S., Shimizu, F., Sasagawa, K, Fukami, M, Fukuda, K and Arakawa, M. Cancer Res. 19